

Artículo original

Validación del ClinESSDAI para Argentina

Validation of ClinESSDAI for Argentina

Julieta Silvana Morbiducci¹, María Florencia Rodríguez¹, Patricia Sasaki¹, Agustina Cáceres¹, Lucía Alascio², Silvia Papasidero², Sinda Zalles³, Julia Demarchi³, Anastasia Secco¹

RESUMEN

¹ Sección de Reumatología, Hospital General de Agudos Bernardino Rivadavia, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

² Sección de Reumatología, Hospital General de Agudos Enrique Tornú, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

³ Sección de Reumatología, Hospital Británico, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Palabras clave: síndrome de Sjögren; ESSDAI; escala visual análoga.

Revista Argentina de Reumatología 2023; Vol. 34 (81-85)

Contacto de la autora: Julieta Silvana Morbiducci

E-mail: julietamorbiducci@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 16/05/23

Fecha de trabajo aceptado: 29/08/23

Conflictos de interés: las autoras declaran que no presentan conflictos de interés.

Introducción: recientemente, en Europa y en idioma inglés, se ha desarrollado el Clinical EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ClinESSDAI) para evaluar la actividad en pacientes con síndrome de Sjögren primario (SSp).

Objetivos: validar el ClinESSDAI en pacientes con SSp en Argentina.

Materiales y métodos: estudio de corte transversal. Se utilizó la versión en castellano del EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI) validada en Argentina. Para evaluar la validez del constructo, se usó la escala visual análoga (EVA) desarrollada por un reumatólogo experto por dominio del ClinESSDAI y de la EVA global para el puntaje total del ClinESSDAI, mientras que otro profesional en la materia realizó el ESSDAI y ClinESSDAI. Para analizar la reproducibilidad, se estudió a un subgrupo de pacientes, sin mediar cambios en el tratamiento ni en la condición clínica, 10 días después de la evaluación basal. Todos los médicos examinaron a los pacientes desconociendo la evaluación de los demás colegas.

Resultados: se incluyeron 47 pacientes con SSp. La correlación entre la EVA global y el ClinESSDAI fue muy buena (Rho 0,7), así como la correlación de la EVA y el ClinESSDAI de cada dominio. El coeficiente de correlación intraclass (CCI) entre el ESSDAI y el ClinESSDAI fue de 0,98. La reproducibilidad fue de 0,93.

Conclusiones: el ClinESSDAI es una herramienta válida y reproducible en nuestra población, equiparable al ESSDAI.

ABSTRACT

Introduction: the Clinical EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ClinESSDAI) has recently been developed in Europe and in the English language to evaluate activity in patients with primary Sjögren's syndrome (pSS).

Objectives: validate the ClinESSDAI in patients pSS in Argentina.

Materials and methods: a cross-sectional study. The Spanish version of the ESSDAI, validated in Argentina, was used. To evaluate construct validity, the Visual Analog Scale (VAS) was used, performed by an expert rheumatologist per ClinESSDAI domain, and the global VAS was used for the total score of the ClinESSDAI, while another professional performed the ESSDAI and ClinESSDAI. To evaluate reproducibility, a subgroup of patients was evaluated without changes in treatment or clinical condition 10 days after the baseline evaluation. All physicians were blind to each other's evaluation.

Results: 47 patients with pSS were included. The correlation between global VAS and ClinESSDAI was very good (Rho 0.7), as well as the correlation of the VAS and ClinESSDAI of each domain. The intraclass correlation coefficient (ICC) between ESSDAI and ClinESSDAI was 0.98. The reproducibility was 0.93.

Key words: Sjögren syndrome; ESSDAI; visual analogue scale.

Conclusions: the ClinESSDAI is a valid and reproducible tool in our population, comparable to the ESSDAI.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Sjögren primario (SSp) es una enfermedad sistémica caracterizada principalmente por la infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas resultando en el deterioro funcional de las glándulas salivales y lagrimales. El proceso inflamatorio en esta entidad no se limita a las glándulas exocrinas dado que puede afectar a cualquier órgano. Por lo tanto, junto con las características de sequedad, pueden producirse manifestaciones articulares, vasculares, cutáneas, pulmonares, renales y neurológicas, entre otras¹.

Como resultado, las características clínicas se pueden dividir en dos facetas: 1) síntomas que alteran la calidad de vida, como sequedad, dolor y fatiga que afectan a casi todos los pacientes; 2) manifestaciones sistémicas descriptas habitualmente en el 20-40% de los mismos¹. Cabe aclarar que igualmente existe evidencia de que luego de un período de 75 meses de seguimiento, más del 90% presenta al menos un dominio positivo del EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI)².

Para estudiar ambas facetas, el grupo de trabajo de la *European Alliance of Associations for Rheumatology* (EULAR) desarrolló dos índices de actividad de la enfermedad: el índice reportado por los pacientes EULAR Sjögren's syndrome (EULAR SS; *Sjögren's Syndrome Patient Reported Index*, ESSPRI) para evaluar sequedad, fatiga y dolor, y el índice de actividad de la enfermedad EULAR SS (ESSDAI) para las manifestaciones sistémicas³⁻⁴.

Respecto del ESSDAI, se propuso la definición de niveles de actividad de la enfermedad y umbrales de mínima mejora clínicamente importante (*minimal clinically important improvement*, MCII). Se define actividad a un ESSDAI <5, moderada entre 5 y 13, y severa como ≥14. La MCII se define como una disminución de al menos 3 puntos⁵.

Recientemente se elaboró un nuevo índice para evaluar la actividad en pacientes con SSp

llamado *Clinical EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index* (ClinESSDAI), una herramienta que cuenta con los mismos dominios que el ESSDAI, excepto el biológico (biomarcadores B: gammaglobulina y niveles de inmunoglobulina G, complemento, presencia de crioglobulinas y/o de gammapatía monoclonal)⁶. Este índice de actividad se desarrolló en Europa, en inglés, y debido a las variables sociodemográficas no es directamente aplicable en nuestro medio, por lo cual requiere una adaptación transcultural y una validación para su utilización en Argentina.

Teniendo en cuenta lo expuesto, el objetivo de este trabajo fue validar el ClinESSDAI en pacientes con SSp que concurren a diferentes centros de Reumatología de Argentina.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, analítico y transversal realizado entre noviembre de 2017 y junio de 2018. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años de manera consecutiva de la Sección de Reumatología de los Hospitales Bernardino Rivadavia, Enrique Tornú y Británico, con diagnóstico de SSp según los criterios de clasificación europeo-americanos de 2002 y/o los criterios europeo-americanos de 2016⁷.

Se excluyeron pacientes con historia previa de radioterapia de cabeza y cuello, hepatitis C activa confirmada por PCR, síndrome de inmunodeficiencia humana (SIDA) diagnosticado por Western blot, sarcoidosis confirmada por biopsia, amiloidosis establecida por la presencia de depósito amiloide, pacientes que cumplieran criterios de clasificación para otra enfermedad autoinmune, fibromialgia mal controlada según criterio del médico tratante y diabetes mellitus mal controlada definida como HbA1c ≥8 mg.

Debido a que el ClinESSDAI presenta los mismos dominios del ESSDAI, exceptuando el dominio "marcadores biológicos", se empleó la traducción del ESSDAI realizada en su adaptación transcultural y validada en Argentina¹. El

ESSADI incluye 12 dominios: cutáneo, respiratorio, renal, articular, muscular, sistema nervioso periférico, sistema nervioso central, hematológico, glandular, constitucional, linfadenopatía y biológico. Cada dominio se divide en tres o cuatro niveles según su grado de actividad. La puntuación de cada uno se obtiene al multiplicar el nivel de actividad por el peso del dominio. El score final (la suma de todas las puntuaciones) se ubica entre 0 y 123⁶. De este modo, el ESSDAI constituye un instrumento estandarizado para evaluar el compromiso sistémico en SSp en los ensayos clínicos y en la práctica diaria⁸⁻¹⁰.

Para establecer los puntajes, se entrenó a los investigadores en el uso del ESSDAI, del ClinESSDAI y de la escala visual análoga (EVA). Luego se efectuó una prueba piloto estudiando 10 casos clínicos con el fin de lograr su correcto empleo y analizar el grado de acuerdo entre los evaluadores.

En cada dominio, acorde al nivel de actividad, se asignó el puntaje correspondiente según la herramienta original, el cual se multiplicó por el peso de cada dominio. El resultado final fue la sumatoria de los resultados obtenidos en cada uno de ellos.

Se tuvieron en cuenta variables sociodemográficas: edad en años, sexo (femenino o masculino) y tiempo de evolución de la enfermedad en años.

Se citaron pacientes a una primera visita para evaluar la validez del constructo convergente del instrumento. Para ello, y en ausencia de un *gold standard*, se determinó como referencia a la EVA realizada por un médico experto de cada dominio, y de la actividad global sistémica para estudiar la actividad de la enfermedad. También se tomó como referencia al ESSDAI. Los médicos evaluadores desconocían la evaluación de los demás colegas.

Para evaluar la reproducibilidad, un subgrupo de pacientes asistió a una segunda visita 10 días después, sin mediar cambios en el tratamiento ni en la condición clínica. Allí se realizó nuevamente el ClinESSDAI y las restantes medidas.

En relación al análisis estadístico, las variables continuas se describieron como media y desvío estándar (DE), o mediana y rango in-

tercuartílico (RIC), según distribución y tamaño muestral. Las variables categóricas se expresaron como porcentajes. Para analizar el grado de acuerdo entre los evaluadores, se utilizó el coeficiente Kappa. Se empleó el coeficiente de correlación de Spearman para evaluar la correlación entre las EVAs y los dominios del ClinESSDAI, así como para calcular la correlación entre la EVA global y el puntaje total del ClinESSDAI. Se usó el coeficiente de correlación intraclase (CCI) para analizar la correlación entre el ClinESSDAI y el ESSDAI total y también su reproducibilidad. Se estudió la consistencia interna del score con el alfa de Cronbach.

Este trabajo se realizó de acuerdo a la regulación vigente para estudios observacionales. Fue aprobado por el Comité de Ética Institucional y se encuentra sujeto a las normas internacionales de investigación de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Todos los pacientes debieron dar su consentimiento informado por escrito para participar.

RESULTADOS

Se incluyeron 47 pacientes, de los cuales 46 eran mujeres (98%). La media de edad fue de 57 años (DE±14,13). En la Tabla 1 se detallan las características clínicas y demográficas de los pacientes.

El grado de acuerdo (Kappa) fue de 0,8 entre los evaluadores del ClinESSDAI y de 0,7 entre los expertos que realizaron las EVAs.

En la Tabla 2 se observa el Rho entre la EVA y el ClinESSDAI de los dominios analizados. Los dominios cutáneo, respiratorio y sistema nervioso periférico presentaron una correlación excelente. Ningún paciente manifestó compromiso del dominio muscular ni del sistema nervioso central. El grado de correlación entre la EVA global y el puntaje total del ClinESSDAI fue de 0,7 ($p < 0,01$). El CCI entre el ESSDAI y el ClinESSDAI fue de 0,98 (IC 95%: 0,96-1).

Dieciséis pacientes concurren a una segunda visita para evaluar la reproducibilidad, observándose un CCI para el puntaje total del ClinESSDAI de 0,93 (IC 95%: 0,82-1). La consistencia interna del ClinESSDAI calculada con el alfa de Cronbach fue de 0,76.

Tabla 1: Características demográficas y clínicas.

| | n=47 |
|--|-------------|
| Sexo femenino, n (%) | 46 (98) |
| Edad, media (± DE) | 57 (±14,13) |
| Constitucional, n (%) | 2 (4,25) |
| Linfadenopatías y linfoma, n (%) | 2 (4,25) |
| Glandular, n (%) | 6 (12,76) |
| Articular, n (%) | 14 (29,78) |
| Cutáneo, n (%) | 1 (2,12) |
| Respiratorio, n (%) | 4 (8,51) |
| Renal, n (%) | 2 (4,25) |
| Muscular, n (%) | 0 (0) |
| Sistema nervioso periférico, n (%) | 0 (0) |
| Sistema nervioso central, n (%) | 2 (4,25) |
| Hematológico, n (%) | 6 (12,76) |
| Marcadores biológicos (componente monoclonal y/o hipocomplementemia y/o hipergammaglobulinemia o IgG aumentada 16-20 g/L), n (%) | 23 (48,43) |

Tabla 2: Rho entre EVA y ClinESSDAI.

| Dominio | Rho | Valor de p |
|-----------------------------|------|------------|
| Actividad global | 0,70 | <0,01 |
| Síntomas constitucionales | 0,70 | <0,001 |
| Linfadenopatías | 0,71 | <0,01 |
| Glandular | 0,70 | <0,01 |
| Articular | 0,51 | <0,01 |
| Cutáneo | 1,00 | <0,01 |
| Respiratorio | 1,00 | <0,01 |
| Renal | 0,71 | <0,01 |
| Sistema nervioso periférico | 1,00 | <0,01 |
| Hematológico | 0,76 | <0,01 |

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en nuestro estudio demuestran que el ClinESSDAI es una herramienta válida y reproducible para evaluar la actividad de la enfermedad cuando no se cuenta con marcadores biológicos en pacientes argentinos con SSp.

En diversos estudios^{9,11,12} se comprobó que, en el caso de no contar con el dominio biológico y requerir una herramienta de medición de la actividad, el ClinESSDAI demostró ser comparable con el ESSDAI.

En 2017 se creó el ClinESSDAI, en el cual se eliminó el dominio “marcadores biológicos”⁶ y se descubrió que es capaz de detectar cambios con una sensibilidad cercana a la del ESSDAI, por lo que provee una evaluación acertada de la actividad de la enfermedad independientemente de los biomarcadores de activación de linfocitos B^{6,13}.

Seror et al. demostraron que el ClinESSDAI es una herramienta válida, reproducible y sensible al cambio. Esta puntuación proporciona una evaluación independiente de los biomarcadores de células B que podría utilizarse en diversas circunstancias: a) en estudios biológicos/clínicos para evitar la colinealidad de los datos; b) en ensayos clínicos, como criterio de valoración secundario, para detectar el cambio independientemente del efecto biológico del fármaco; c)

en la práctica clínica para estudiar la actividad de la enfermedad en las visitas en las que no se han realizado pruebas inmunológicas⁷.

Existen numerosos trabajos que describen la importancia del ESSDAI como principal índice de actividad en SS; sin embargo, es escasa la información que se tiene en la actualidad acerca de la posibilidad de contar con una escala que evalúe en su gran mayoría parámetros clínicos.

Así como Secco et al. realizaron la validación y adaptación transcultural en Argentina del ESSDAI¹, este trabajo desarrolló la validación del ClinESSDAI y su primera versión en español demostrando que es una herramienta útil para emplear en los pacientes argentinos con SSp. Es de destacar que igualmente se requieren estudios futuros que utilicen el índice en otras poblaciones y analicen su sensibilidad al cambio.

CONCLUSIONES

El ClinESSDAI demostró ser una herramienta válida y reproducible en nuestra población, y equiparable al ESSDAI. Consideramos que podría ser útil en la práctica diaria para evaluar la actividad de los pacientes con SSp en centros en los cuales el acceso a los marcadores de actividad biológico es limitado.

Este estudio no recibió financiamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Secco A, Marino L, Herscovich N. Transcultural adaptation of the EULAR activity index for primary Sjögren's syndrome in Argentine. *Eur J Rheumatol* 2019 Dec 16;7(1):16-20.
2. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Solans R, et al. Systemic involvement in primary Sjögren's syndrome evaluated by the EULAR-SS disease activity index: analysis of 921 spanish patients (GEAS-SS registry). *Rheumatology* 2014;53:321-31.
3. Seror R, Ravaud P, Mariette X, et al. EULAR Sjogren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI): development of a consensus patient index for primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2011;70:968-72.
4. Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, et al. EULAR Sjogren's Syndrome Disease Activity Index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1103-9.
5. Seror R, Bowman SJ, Brito-Zeron P, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide. *RMD Open* 2015;1:e000022. doi:10.1136/rmdopen-2014-000022
6. Seror R, Meiners P, Baron G, Bootsma H, Bowman SJ, Vitali C, Gottenberg JE, Theander E, Tzioufas A, De Vita S, Ramos-Casals M, Dörner T, Quartuccio L, Ravaud P, Mariette X; EULAR Sjögren Task Force. Development of the ClinESSDAI: a clinical score without biological domain. A tool for biological studies. *Ann Rheum Dis* 2016 Nov;75(11):1945-1950.
7. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61(6):554-8.
8. Seror R, Bootsma H, Saraux A, et al. Defining disease activity states and clinically meaningful improvement in primary Sjögren's syndrome with EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient-reported indexes (ESSPRI). *Ann Rheum Dis* 2016 Feb;75(2):382-9. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206008.
9. Seror R, Theander E, Brun JG, et al. Validation of EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient indexes (ESSPRI). *Ann Rheum Dis* 2015;74:859-66. 4
10. Seror R, Mariette X, Bowman S, et al. Accurate detection of changes in disease activity in primary Sjogren's syndrome by the European league against Rheumatism Sjögren's syndrome disease activity index. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:551-8.
11. Brito-Zerón B, Kostov R, Solans G, et al. Systemic activity and mortality in primary Sjögren syndrome. Predicting survival using the EULAR-SS Disease Activity Index (ESSDAI) in 1045 patients. *Ann Rheum Dis* 2014;75(2):348-355
12. Gottenberg JE, Seror R, Miceli-Richard C, Benessiano J, Devauchelle-Pensec V, Dieude P, et al. Serum levels of beta2-microglobulin and free light chains of immunoglobulins are associated with systemic disease activity in primary Sjögren's syndrome. Data at enrollment in the prospective ASSESS cohort. *PLoS One* 2013 May 24;8(5):e59868. doi: 10.1371/journal.pone.0059868.
13. Dumusc A, Ng WF, James K, Griffiths B, Price E, Pease C, et al. Comparison of ESSDAI and ClinESSDAI in potential optimisation of trial outcomes in primary Sjögren's syndrome: examination of data from the UK Primary Sjögren's Syndrome Registry. *Swiss Med Wkly* 2018 Feb 7;148:w14588.